



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskaper

# **HUR KAN EN ALFA<sub>2</sub>-AGONIST ORSAKA VASOKONSTRIKTION OCH EN INITIAL HYPERTENSION MED EN EFTERFÖLJANDE HYPOTENSION?**

*Sara Adolfsson*

*Uppsala  
2016*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

*Delnummer i serien: 2016:1*



# HUR KAN EN ALFA<sub>2</sub>-AGONIST ORSAKA VASOKONSTRIKTION OCH EN INITIAL HYPERTENSION MED EN EFTERFÖLJANDE HYPOTENSION?

How can alpha<sub>2</sub>-agonists cause vasoconstriction and an initial hypertension with following hypotension?

*Sara Adolfsson*

*Handledare: Görel Nyman, institutionen för kliniska vetenskaper*

*Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och folkhälsovetenskap*

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2016

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serie:** 2016:1

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** alfa<sub>2</sub>-agonist, alfa<sub>2</sub>-receptor, vasokonstriktion, blodtryck, kardiovaskulär, hemodynamik, kliniska applikationer, medetomidin, dexmedetomidin, hund

**Key words:** alpha<sub>2</sub>-agonist, alpha<sub>2</sub>-receptor, vasoconstriction, blood pressure, cardiovascular, hemodynamic, clinical applications, medetomidine, dexmedetomidine, dog

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för kliniska vetenskapen



## **INNEHÅLLSFÖRTECKNING**

<b>1. Sammanfattning</b>	<b>1</b>
<b>2. Summary</b>	<b>2</b>
<b>3. Inledning</b>	<b>3</b>
<b>4. Material och metod</b>	<b>3</b>
<b>5. Litteraturöversikt</b>	<b>4</b>
5.1 Neuron och synapser	4
5.2 Alfa <sub>2</sub> -adrenerga receptorer och deras subtyper	4
5.3 Specifika egenskaper för de olika subtyperna	5
5.4 Alfa <sub>2</sub> -adrenerga receptorerers verkningsmekanism	6
5.6 Alfa <sub>2</sub> -agonister	9
5.7 Överväganden vid klinisk användning	12
5.7.1 Doser och åtgärder vid komplikationer	12
5.7.2 Synergistisk användning och kontraindikationer	13
5.7.3 Perifer antagonist	14
<b>6. Diskussion</b>	<b>14</b>
<b>7. Litteraturförteckning</b>	<b>18</b>

## SAMMANFATTNING

När ett läkemedel ur gruppen  $\alpha_2$ -agonister administreras intramuskulärt eller intravenöst är det oftast i syfte att premedicinera inför operation eller sedera en patient inför en undersökning. Önskade effekter av läkemedlet är sedering, smärtlindring och muskelrelaxation. Svårigheten med att använda en  $\alpha_2$ -agonist är deras påverkan på det kardiovaskulära systemet och andra perifera oönskade effekter. Syftet med denna litteraturstudie är att reda ut hur  $\alpha_2$ -agonister tros orsaka den initiala blodtryckshöjningen och den efterföljande blodtryckssänkningen, som följer efter administrering av läkemedlen.

Nervsystemet i kroppen är anatomiskt indelat i det centrala nervsystemet med hjärna och ryggmärg och i det perifera nervsystemet som inkluderar övriga neuron. Det perifera nervsystemet delas vidare upp i det somatiska nervsystemet, som behandlar intryck från sinnesorgan och ansvarar för de viljestyrda motoriska neuronerna, och det autonoma som styr alla basala kroppsfunktioner. Det autonoma systemet styrs av ett drivande sympatiskt nervsystem och ett dämpande parasympatiskt nervsystem. Alfa<sub>2</sub>-receptorerna, som  $\alpha_2$ -agonister verkar på, är lokaliserade i det sympatiska nervsystemet och deras naturliga endogena transmittorsubstans är noradrenalin och adrenalin. När en  $\alpha_2$ -agonist administreras är det dess kapacitet att inhibera frisättning av transmittorsubstans från det presynaptiska neuronet, genom en aktivering av  $\alpha_{2A}$ -receptorer i det centrala nervsystemet, för att begränsa fortsatt retledning som ger önskvärd sedering, smärtlindring och muskelrelaxation.

Den kraftiga initiala blodtryckshöjningen hos hund beror på en aktivering av  $\alpha_{2B}$ -receptorer som är lokaliserade i glatt muskulatur i små artärer och arterioler men framför allt i vener. Aktiveringen orsakar en kontraktion av muskelcellerna och ger en vasokonstriktion vilket ökar den perifera resistansen och därmed höjer blodtrycket. Den efterföljande hypotensionen beror på en reflektorisk respons på det förhöjda blodtrycket som registreras av baroreceptorer i aortabågen. Signaler skickas till det parasympatiska nervsystemet att sänka hjärtfrekvensen. Alfa<sub>2</sub>-agonister går över blodhjärnbarriären för att utöva sin effekt och vid inhiberingen av transmittorfrisättning fås även en sympatolytisk effekt vilket sänker hjärtfrekvensen. Sekundära effekter som minskad hjärtminutvolym och försämrad vävnadsperfusion påverkar också patienten negativt.

När patienten faller för djupt i hjärtfrekvens är den bästa åtgärden att använda en  $\alpha_2$ -antagonist för att reversera bradykardin till en acceptabel nivå. På grund av  $\alpha_2$ -agonisternas metabolism i levern, eliminering via njuren och påverkan på det kardiovaskulära systemet bör läkemedlen användas på friska patienter utan någon cirkulationssvikt, ökat intrakraniellt- eller intraokulärt tryck eller annan organpåverkan. Försiktighet bör även vidtas vid användning på unga patienter med ej fullt utvecklade organsystem och på äldre patienter där organfunktionen kan vara nedsatt och ej tillräcklig reservkapacitet alltid finns.

Huruvida  $\alpha_2$ -agonister påverkar katekolamin- renin- och ADH- koncentrationer och dess effekter kräver vidare forskning för de specifika läkemedlen. Samtidig behandling med opioider är gynnsamt då de potentierar varandra, men kräver också ytterligare utredande studier hur de additivt påverkar hjärt- och andningsfrekvens.

## SUMMARY

When a drug from the  $\alpha_2$ -agonist family is used it is often because of their ability to cause reliable sedation, analgesia and muscle relaxation. The drug is primarily used for premedication before surgery or just as sedative medication. The challenge is to understand the side effects of the drug used and handle them with great caution. It is the various effects on the cardiovascular system that should be taken into consideration before administration of the drug. The aim of this literature study is to figure out what causes the initial increase in blood pressure and the following hypotension, caused by the  $\alpha_2$ -agonists.

The nervous system is divided into the central nervous system, including the brain and spinal cord, and the peripheral system including all the other neurons. The peripheral nervous system with the somatic- and the autonomic nervous system is responsible for different neurons, and it is the autonomic which is liable for basal body functions. The autonomic nervous system can be further divided into the sympathetic and parasympathetic nervous system. The sympathetic nervous system has an excitatory function and the parasympathetic is the inhibitory part of the autonomic nervous system.  $\alpha_2$ -receptors is located in the sympathetic nervous system and normally responds to endogenic norepinephrine and adrenalin. The desired effects of the  $\alpha_2$ -agonists are caused by an inhibition of transmitter release, thought the  $\alpha_{2A}$ -receptor in the brain which moderates the degree of alertness, analgesia and muscle relaxation.

The initial increase in blood pressure in dogs due to an activation of peripheral  $\alpha_{2B}$ -receptors on smooth muscles cells in the small arteries, arterioles and veins. The activation causes a contraction and the blood pressure will rise. There are baroreceptors in the aortic arch that will register the changes and stimulate the parasympathetic nervous system to try to suppress the heart rate.  $\alpha_2$ -agonists in the brain causes an overall central sympatholytic effect which will also lower the heart rate and normalize the blood pressure. Accordingly, there is one central and one peripheral response on the initial high blood pressure caused by the  $\alpha_2$ -agonists that induce the hypotension.

When your patient's heart rate drops to low the best option is to use an  $\alpha_2$ -antagonist to reverse the impact of the drugs and return to an acceptable level. With the  $\alpha_2$ -agonists metabolism in the liver, excretion from the kidneys and remarkable impact on hemodynamic functions kept in mind, the drugs should only be used on healthy patients. There cannot be any circulatory failure, no increased intracranial- nor intraocular pressure or other negative organ impacts. The drugs should be administered carefully to pediatrics with underdeveloped organs and geriatrics with an impaired organ function and limited reserve capacity.

Whether there is an influence of  $\alpha_2$ -agonists on the catecholamine- renin and ADH-concentrations or not requires further research regarding the specific drugs. Co-administration with opioids leads to a synergistic effect and the two potentiate one other. Still, it requires more specific studies to figure out their combined impact on heart- and respiratory rate.

## INLEDNING

Alfa<sub>2</sub>-agonister är en grupp av läkemedel som började användas i början på 1960-talet vars främsta fördelar är en pålitlig sedering, smärtlindring och muskelrelaxation (Flaherty, 2013b). De vanligaste användningsområdena är premedicinering inför operation eller en sedering av patienten. Alfa<sub>2</sub>-agonisterna används dagligen av många veterinärer världen över men kräver en medvetenhet om dess bieffekter. Alfa<sub>2</sub>-agonisters olika effekter på det kardiovaskulära systemet är komplexa och det är viktigt att känna igen symptom orsakade av läkemedlen. För att få en förståelse för effekterna behövs baskunskap om t.ex. neuron och deras synapser, involverade receptorer och deras verkningsmekanism och kroppens respons på aktiverade receptorer. Vidare krävs specifik information om artskillnader, läkemedelskaraktistika och kliniska applikationer. Att få de önskade centrala effekterna av  $\alpha_2$ -agonister, utan att riskera patientens hälsa med de perifera oönskade bieffekterna kräver en väl genomförd klinisk undersökning av patienten och övervägande av dos då flera av effekterna är dosberoende (Murrell & Hellebrekers, 2005).

Många autonoma funktioner i kroppen påverkas av  $\alpha_2$ -agonister, både direkt och indirekt, och den mest kända kliniska svårigheten är en påtaglig påverkan på det kardiovaskulära systemet. Syftet med denna litteraturstudie är att reda ut vad som tros ligga bakom den initiala blodtryckshöjningen som sedan följs av en blodtryckssänkning orsakad av  $\alpha_2$ -agonister. Fokus kommer ligga på responsen hos hund som orsakats av medetomidin (MED) och dexmedetomidin (DEX) som används mest frekvent på klinik och där DEX är den renaste  $\alpha_2$ -agonisten som idag är kommersiellt tillgänglig. Av intresse är vilka de autonoma mekanismerna som blir aktiverade av blodtrycksskillnaderna och hur det påverkar patienten. Även vilka åtgärder som ska vidtas vid vilka kliniska symptom kommer diskuteras samt vad som är det viktigaste att ta med sig i det dagliga arbetet på kliniken.

Vissa studier diskuterar  $\alpha_2$ -agonisternas övriga effekter t.ex på njurarna med frisättningen av renin och effekterna av antidiuretiskt hormon (ADH). Det kommer diskuteras om dessa effekter kan ha påverkan på blodtrycksskillnaderna som uppstår.

## MATERIAL OCH METOD

Alfa<sub>2</sub>-agonister är väl studerade men på väldigt specifika områden och svårigheten har varit att lägga sig på en bra nivå för att bibehålla förståelse, utan att gå in på för komplicerade detaljer. För att söka specifik information utifrån min sökfråga har jag använt sökord som structure OR distribution OR effect OR dexmedetomidine OR medetomidine AND alfa 2-adreno\* OR alfa 2 AND receptor AND dog OR dogs OR canine i databaserna Primo, PubMed och Web of Science. Även sökningar på renin, renal, ADH, vasopressin, MK-467 har kombinerats med ovanstående sökord. I ett första skede gav breda sökningar många intressanta review-artiklar som dels använts för att sätta mig in i ämnet, dels för att kunna gå vidare från deras referenslistor till mer specifika artiklar. Fler specificerade artiklar har även hittats genom att leta efter artiklar som citerat en relevant artikel. Artiklar gällande hund har prioriterats i möjligaste mån.



Efter handledning erhöles förslag på författare som är väl insatta in ämnet och genom en sökning på deras namn (Derek Flaherty och Outi Vainio) i ovan nämnda databaser påträffades betydelsefulla artiklar.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Neuron och synapser

För att förstå hur  $\alpha_2$ -agonister kan utöva sin effekt behövs en baskunskap om hur de involverade mekanismerna går till, från den första impulsen från neuronet till att utöva effekt på cellen ute i vävnaden. En synaps är där två nerver möts och sänder transmittorsubstanser från det ena nervändslutet till det andra neuronet, vilket ger information om vad som ska ske därefter. Neuronet som sänder ut transmittorsubstanser kallas det presynaptiska neuronet och är lokaliserat innan synapsen. Det neuron som befinner sig efter synapsen kallas det postsynaptiskt neuronet, och tar emot transmittorsubstanser med sina membranbundna receptorer. Dessutom finns det receptorer på det presynaptiska neuronet som kallas för autoreceptorer och kan svara inhiberande på transmittorsubstanser som frisätts från det egna neuronet. Vidare finns det andra presynaptiska receptorer som svarar på transmittorsubstanser från andra neuron än det presynaptiska och dessa receptorer kallas heteroreceptorer. Via heteroreceptorerna kan t.ex. det sympatiska nervsystemet påverka det parasympatiska. När ett neuron når ut och ska påverka perifera vävnader finns det målreceptorer som tar emot transmittorsubstansen och förmedlar information in i cellerna i vävnaden. Dessa receptorer benämns extrasynaptiska receptorer. Det finns både stimulerande excitatoriska synapser, som leder impulsen vidare, och bromsande inhibitoriska synapser som vill begränsa retledningen. Detta beror på vilka receptorer som sitter på det postsynaptiska neuronet och vilka transmittorsubstanser som frisätts.

Kroppens nervsystem delas in i det centrala nervsystemet (CNS) med hjärna och ryggmärg och det perifera nervsystemet (PNS) som består av övriga neuron som leder ut till vävnader och där neuronerna vidare delas upp i olika grupper beroende på deras funktion; det somatiska-respektive autonoma nervsystemet. Det somatiska nervsystemet behandlar sensoriska stimuli från sinnesorganen och de viljestyrda motoriska impulserna. Det autonoma nervsystemet styr alla basala kroppsfunktioner och regleras av ett drivande system; sympatiska/adrenerga nervsystemet, och ett lugnande system; parasympatiska/kolinerga nervsystemet. Transmittorsubstanser i det sympatiska nervsystemet är acetylcholin (ACh) presynaptiskt och noradrenalin (NA) postsynaptiskt. I det parasympatiska nervsystemet är ACh signalsubstans både pre- och postsynaptiskt. Alfa<sub>2</sub>-adrenoceptorers naturliga ligand är NA som frisätts postsynaptiskt vid stimulering av det sympatiska nervsystemet och adrenalin (A) som produceras av binjuren. Därför kallas de sympatiska neuronerna även för noradrenerga neuron.

### Alfa<sub>2</sub>-adrenerga receptorer och deras subtyper

De adrenerga receptorerna, som svarar på stimuli från det sympatiska nervsystemet, delas först upp i två större huvudgrupper,  $\alpha$  och  $\beta$ . Fortsatt delas  $\alpha$  och  $\beta$  in i undergrupper, subtyper, vilka har bestämts till  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  och  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$  (Bylund, 1992). Historiskt började  $\alpha$ -receptorerna delas in efter deras lokalisering och funktion pre- och postsynaptiskt (Langer,

1974) men Berthelsen *et al.*, (1977) föreslog efter vidare forskning en indelning efter den funktion som medierades av receptorn. De receptorer som inhiberade responsen skulle kallas  $\alpha_2$ , och de som exciterade responsen skulle kallas  $\alpha_1$  (Berthelsen & Pettinger, 1977) även om det senare har visat sig att  $\alpha_2$ -receptorer ändå kan verka både stimulerande och inhiberande (Eason & Liggett, 1995). Alfa<sub>2</sub>-receptorerna delas sedan upp i ytterligare tre subtyper,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ . Det har upptäckts ännu en subtyp,  $\alpha_{2D}$ , men denna verkar endast vara en artskillnad hos råtta, mus och nötkreatur i den homologa  $\alpha_{2A}$ -receptorn, och benämns ofta lite slarvigt  $\alpha_{2A}$ , när den egentligen mer korrekt bör kallas  $\alpha_{2A/D}$  (Lanier *et al.*, 1991). Generellt finns  $\alpha_2$ -receptorerna både pre- och postsynaptiskt i neuron och även extrasynaptiskt på perifera vävnader (Lemke, 2004). Vanligare är att de finns presynaptiskt i CNS och post- och extrasynaptiskt i PNS (Flaherty, 2013b). Alla tre receptorerna har förmåga att vara autoreceptorer och att ge en presynaptisk inhiberande feedback på transmittorfrisättning i perifera vävnader, men det är framför allt  $\alpha_{2A}$  och  $\alpha_{2C}$  som begränsar frisättningen i CNS (Knaus *et al.*, 2007).

### Specifika egenskaper för de olika subtyperna

Alfa<sub>2A</sub>-receptorn är den huvudinhibitoriska receptorn i CNS lokaliserad framför allt i locus coeruleus, ett nuclei som bl.a. reglerar vakenhet i dorsala pons. (Schwartz *et al.*, 1999). Författaren har även studerat hundens  $\alpha_{2A}$ -receptor i CNS och kommit fram till att den liknar den hos människa och är huvudansvarig för den sederande effekten och reglering av sympatikus. Receptorn ger en analgetisk effekt hos möss vid användning av DEX. Alfa<sub>2A</sub>-receptorn spelar en betydande roll för mediering av hypotermi under agonistadministrering (Hunter *et al.*, 1997). Receptorn är även involverad i den kardiovaskulära kontrollen och behövs för den baroreflektoriska responsen på högt blodtryck (Knaus *et al.*, 2007).

Alfa<sub>2B</sub>-receptorn har funktioner i både perifera vävnader och i CNS. De flesta forskare är överens om att det är  $\alpha_{2B}$ -receptorn som är ansvarig för vasokonstriktionen i perifera kärl och den initiala blodtryckshöjningen vid administrering av en agonist (Honkavaara *et al.*, 2012; Knaus *et al.*, 2007; Guimaraes & Moura, 2001; Kable *et al.*, 2000). Den antinociceptiva smärtlindringen av endogent frisatt kväveoxid (N<sub>2</sub>O) på noradrenerga descenderande neuron regleras av  $\alpha_{2B}$ -receptorn (Sawamura *et al.*, 2000).

Alfa<sub>2C</sub>-receptorn deltar också i den presynaptiska inhiberingen av transmittorfrisättning i CNS men verkar mer vara involverad i moduleringen av beteende och minne (Scheinin *et al.*, 2001). Receptorn är också involverad i medieringen av hypotermi vid agonistadministrering (Lemke, 2004). Enligt Sallinen *et al.*, (1997) spelar dock  $\alpha_{2C}$ -receptorn en mindre roll vid regleringen av kroppstemperaturen. I studier på möss som saknar  $\alpha_{2C}$ -receptorn har inte några förändringar på den kardiovaskulära responsen setts och därför är det allmänt accepterat att receptorn inte är inblandad i dessa förändringar (Guimaraes & Moura, 2001).

Huvudsakliga uppgifter för de olika subtyperna sammanfattas i Tabell 1.

Tabell 1. Huvudsakliga uppgifter för de specifika subtyperna av  $\alpha_2$ -receptorer

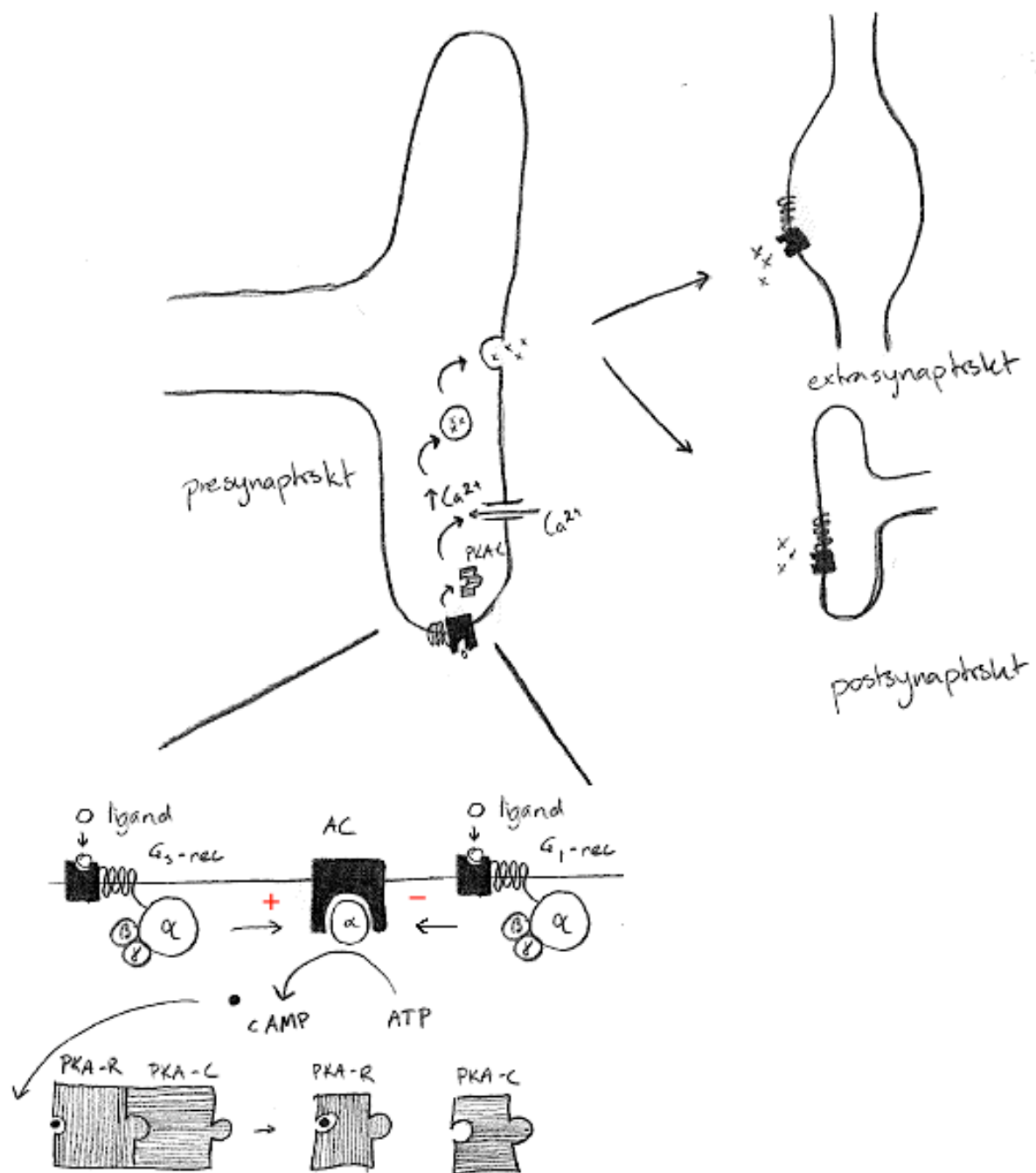
Alfa <sub>2</sub> -receptor:	Lokalisation:	Funktion:	Referenser:
Alfa <sub>2A</sub>	Locus coeruleus	Reglering av sympatikus Sedering och analgesi Baroreflektorisk kontroll Stor roll i mediering av hypotermi	(Schwartz <i>et al.</i> , 1999)  (Hunter <i>et al.</i> , 1997)
Alfa <sub>2B</sub>	Glatt muskulatur i perifer kärl Descenderade adrenerga neuron	Vasokonstriktion Analgesi via N <sub>2</sub> O	(Kable <i>et al.</i> , 2000) (Sawamura <i>et al.</i> , 2000)
Alfa <sub>2C</sub>	Basala ganglier Luktloben Hippocampus	Modulering av beteende och minne Liten roll i mediering av hypotermi	(Scheinin <i>et al.</i> , 2001) (Sallinen <i>et al.</i> , 1997)

### Alfa<sub>2</sub>-adrenerga receptorers verkningsmekanism

De önskvärda centrala effekterna av  $\alpha_2$ -agonister  r de sederande, smärtstillande och muskelrelaxerande. Effekterna medieras genom membranbundna  $\alpha_2$ -receptorer som generellt är ett guanin-nuklidregulatoriskt (G-) protein, som veckar sig sju gånger genom membranet. Receptorn består av tre intracellulära subenheter  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  som dissocierar vid inbindande av ligand och i sin tur aktiverar sekundära signalvägar i cellen. G-proteinets  $\alpha$ -subenhet  r huvudansvarig för vidare signalering och påverkar adenylylcyklas (AC), även det ett membranbundet protein som är lokaliserat i närheten av receptorn. Stimulering av AC leder till ökade n v er av cAMP, vilket i sin tur triggar den sekundära budbäraren proteinkinasa A (PKA) att dissociera. Den katalytiska enheten kan bland annat aktivera spänningsberoende jonkanaler och öka de intracellulära koncentrationerna av Ca<sup>2+</sup>, vilket normalt krävs för frisättning av transmittorsubstans vid neuronet. Stimulering av  $\alpha_2$ -receptorn medierar generellt en inhibering av AC vilket leder till sänkta intracellulära n v er av cAMP. Inhibering av AC ger således istället minskade n v er av Ca<sup>2+</sup> och en inhiberad transmittorfrisättning. När transmittorsubstans inte kan frisättas kan inte retledningen mellan neuron, eller neuron-effektorcell, fortgå och respons uteblir. De sympatiska nervbanorna bryts. De receptorer som inhiberar AC benämns gemensamt G<sub>i</sub>-receptorer och de som stimulerar AC benämns G<sub>s</sub>-receptorer. F r schematisk bild se Figur 1.

Alla de tre olika subtyperna av  $\alpha_2$ -receptor besitter förmågan att inhibera AC, men det har visat sig att under vissa förhållanden kan aktivering av receptorn även verka stimulerande på AC, på samma sätt som andra G<sub>s</sub>-receptorer. Eason *et al.*, (1995) har visat att  $\alpha_{2A}$ -receptorer som kan fungera som en G<sub>s</sub>-receptor, har en strukturell skillnad mot de som enbart kan mediera G<sub>i</sub>-receptor-responser, där aminosyrasekvensen på den tredje intracellulära loopen är

annorlunda. Men  $\alpha_{2A}$ -receptorer med  $G_s$ -koppling är intressant nog mindre effektiva och kräver högre agonistkoncentrationer för att åstadkomma en stimulering av AC, än det behövs för att inhibera AC (Eason & Liggett, 1995). I bearbetad litteratur går inte att finna vad det är som avgör om en receptor kan initiera en konstriktion. Det är fortfarande obesvarat om det är ligandens struktur, koncentration eller någon annan mekanism som avgör förmågan att stimulera AC som en  $G_s$ -receptor. Vidare funderingar kring hur i sådana fall ökade intracellulära nivåer av cAMP kan orsaka konstriktion finns inte beskrivet. Möjligt är att det finns andra processer som orsakar konstriktionen som ännu inte är redovisat i publicerad litteratur.



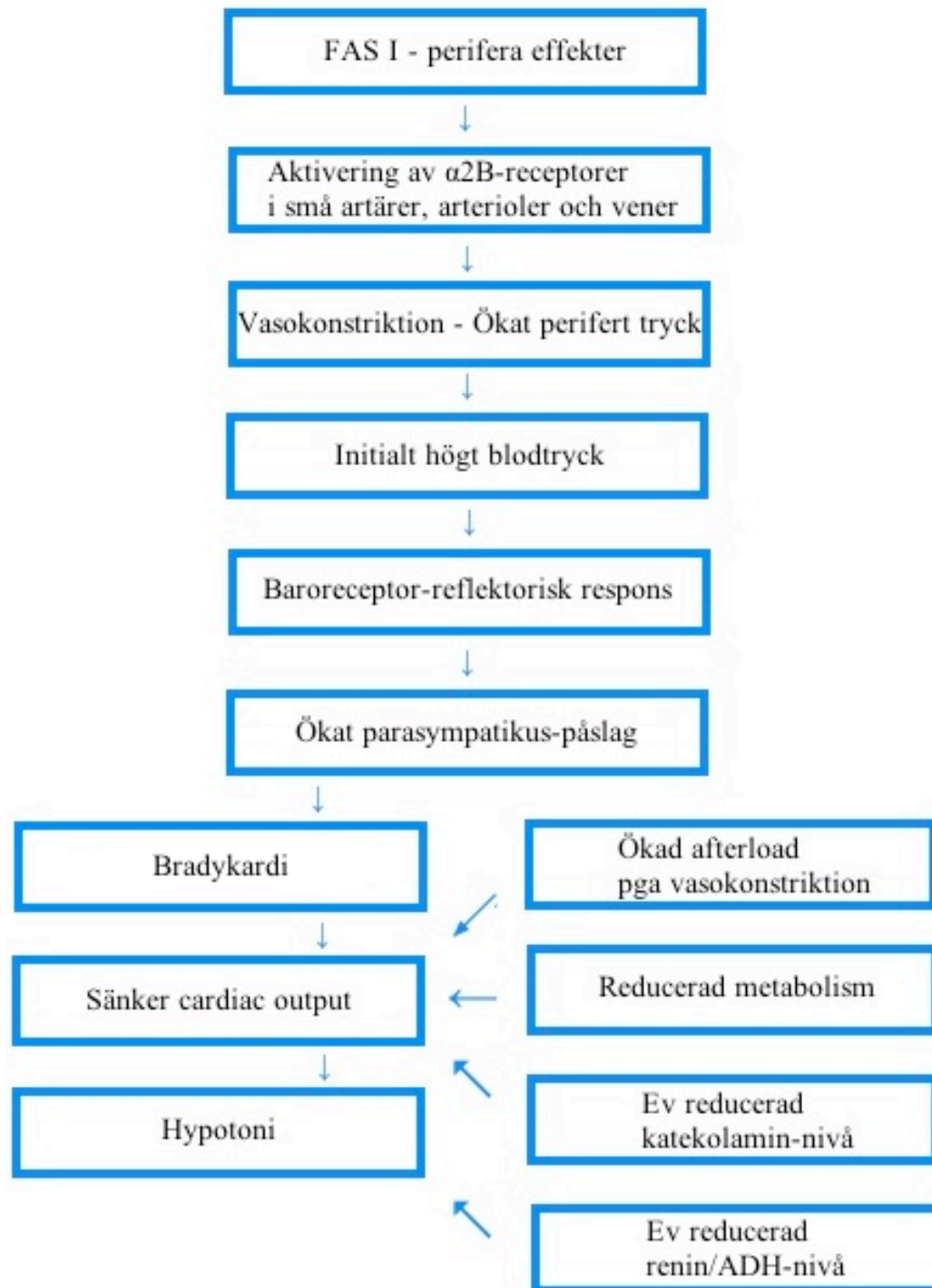
Figur 1. Schematisk bild över verkningsmekanismen för en presynaptisk  $G_s$ -receptor med ligandinbindning till G-proteinet. Därefter stimulerar subenhet  $\alpha$  adenylylcyklas vilket höjer de intracellulära koncentrationerna av cAMP. cAMP krävs för att trigga proteinkinas A att dissociera och den katalytiska enheten kan bland annat påverka spänningsberoende jonkanaler att öka de intracellulära nivåerna av  $Ca^{2+}$  som normalt krävs för frisättning av transmittorsubstans vid neuronet. Transmittorsubstans kan antingen överföras till ett annat neuron eller till effektorcell, här illustrerat som en muskel. Notera att  $\alpha_2$ -receptorer är  $G_i$ -receptorer och istället inhiberar adenylylcyklas.

## Alfa<sub>2</sub>-agonister

Sedan början på 1960-talet har  $\alpha_2$ -agonister används i syfte att premedicinera och sedera våra patienter (Flaherty, 2013b). De centrala effekterna med sedering, analgesi och muskelrelaxation är mycket fördelaktiga inför en narkos och  $\alpha_2$ -agonisterna sänker även de doser av anestesiläkemedel och opioider som behövs för att söva och smärtlindra ett djur och ger en väl balanserad anestesi (Flaherty, 2013a). Perioperativ användning av  $\alpha_2$ -agonister är omdiskuterat men vissa studier har visat att en samtidig användning med isofluran, som ger en uttalad vasodilatation, ger ett för situationen gynnsamt ökande av käriltnus och bromsar ett annars sjunkande blodtryck (Lemke, 2004). De  $\alpha_2$ -agonister som finns på marknaden idag har olika selektivitet för de adrenerga receptorerna och olika förmåga att aktivera aktuell receptor. En fullständig agonist aktiverar receptorn till sin fulla potential och härmar den endogena signalsubstansen. En partiell agonist kan binda till receptorn men får inte en lika kraftfull respons som en agonist. En antagonist binder in till receptorn, men ger ingen aktivering eller respons, utan bara blockerar så att varken endogena eller exogena agonister kan binda in.

Medetomidin består av lika delar dexmedetomidin och levomedetomidin (LEVO). DEX är den aktiva beståndsdel och LEVO anses inte ha några farmakologiska effekter utan är en  $\alpha_2$ -agonist som fungerar som en antagonist och kompetitiv inhibitor vilket alltså reducerar effekterna av DEX. Det kommersiellt framtagna läkemedlet som enbart innehåller rent DEX har många teoretiska fördelar (Flaherty, 2013b). Specificiteten på  $\alpha_2$ -receptorerna för DEX, alltså även för MED, är 1620:1 för  $\alpha_2$ :  $\alpha_1$  och räknas därför till en full agonist på  $\alpha_2$ -receptorerna (Iida *et al.*, 1999; Virtanen *et al.*, 1988).

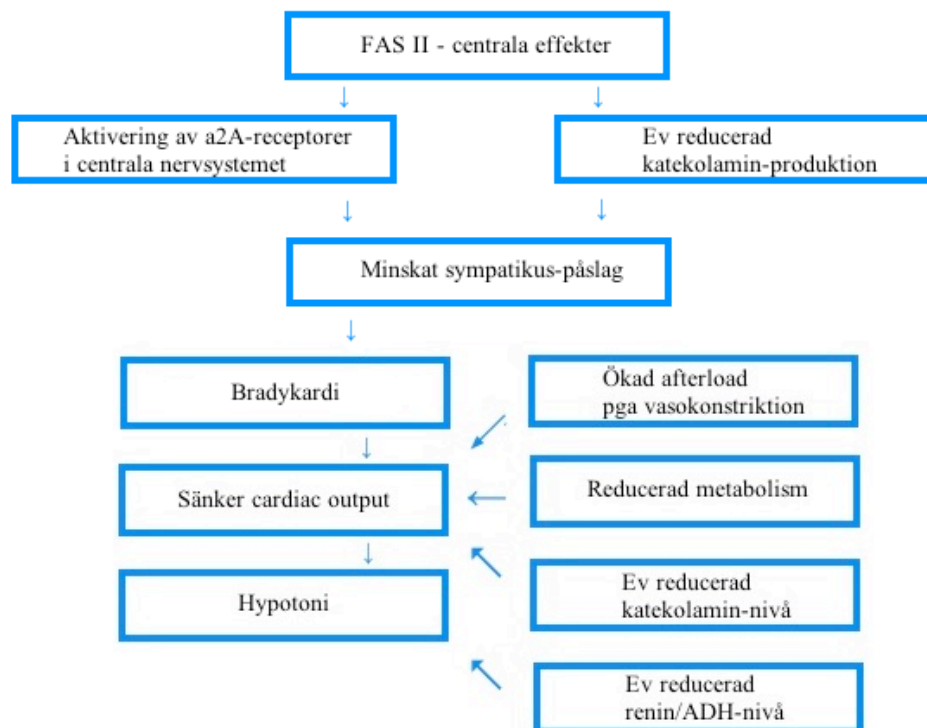
När en  $\alpha_2$ -agonist verkar i det centrala nervsystemet inhiberas alltså AC och vi får en inhiberad transmittorfrisättning och en utebliven fortsatt signalväg. På så vis begränsas retledningen mellan neuron, aktionspotentialen stoppas och vi får de önskvärda centrala effekterna av läkemedlet. Det problematiska med  $\alpha_2$ -agonister var varit deras inverkan på andra funktioner i kroppen. Det är t.ex en av anledningarna till att patienter bör svältas inför operation då  $\alpha_2$ -agonister initierar neuronalt stimulerad kräkning (Lang & Sarna, 1992). Påverkan på det kardiovaskulära systemet är det mest problematiska vid administrering av  $\alpha_2$ -agonister och kräver en noggrann övervakning av framför allt patientens blodtryck men även andningsfrekvens. Andningsfrekvensen kan sjunka något, men läkemedlet har ingen större effekt på blodgaskoncentrationer (Lemke, 2004). Det är idag väl känt att även selektiva  $\alpha_2$ -agonister, till skillnad mot de med sämre selektivitet som även verkar på  $\alpha_1$ -receptorer, ger en markant vasokonstriktion och höjer patientens blodtryck (De Mey & Vanhoutte, 1981). Detta beror på att de  $\alpha_{2B}$ -receptorer som är lokaliserade i glatt muskulatur, framför allt i vener men även i små artärer och arterioler, orsakar en konstriktion (Guimaraes & Moura, 2001). Som svar på den initiala hypertensionen, vilket registreras av baroreceptorer i aortabågen, skickas signaler till CNS och en reflektorisk stimulering av parasympatikus sänker hjärtfrekvens och kommer motverka blodtryckshöjningen. Denna respons på hemodynamiken kallas ofta för fas I (se Figur 2) och förklarar en del av bradykardin som uppstår vid  $\alpha_2$ -agonistadministrering (Flaherty, 2013b).



Figur 2. Schematisk bild som överskådligt beskriver de perifera effekterna av  $\alpha_2$ -agonisters påverkan på hemodynamiken, även kallad Fas I.

Fas II beskriver de centrala effekterna på hemodynamiken orsakade av  $\alpha_2$ -agonister. När  $\alpha_2$ -agonister korsar blodhjärnbarriären, inhiberar transmittorfrisättning och ger de önskade responserna sjunker den sympatiska aktiviteten vilket ger en reduktion av hjärtfrekvensen. Det uppstår alltså både en reflektorisk respons på det höga blodtrycket och en upphörd neuronal stimulering på hjärtmuskeln som orsakar bradykardin (Flaherty, 2013b). Link *et al.*, (1996) visade på möss som saknade  $\alpha_{2B}$ -receptorn att den hypertensiva fasen uteblev och att den rimligaste förklaringen till de hypotensiva effekterna som kvarstod beror på stimulering av centrala  $\alpha_{2A}$ -receptorer eftersom avsaknad av  $\alpha_{2C}$  inte visade några skillnader i påverkan

på hemodynamiken. Vidare får inte betydelsen av den minskade volymen av cardiac output (CO), som kan vara större än 50%, försummas även om blodtrycket upprätthålls. CO sjunker dels på grund av den rådande bradykardin och dels av ökat afterload som påverkas av vasokonstriktionen (Flaherty, 2013b). Högre perifer resistens ökar afterload och minskar CO, vilket även det bidrar till hypotensionen.  $CO = \text{Hjärtfrekvens} \times \text{Slagvolym}$ . Reducerad CO tros dock inte ha med en direkt effekt av  $\alpha_2$ -agonister på myokardiet att göra (Day & Muir, 1993). Andra möjliga bidragande orsaker till minskad CO kan vara 1) en reduktion av metabolismen i myokardiet orsakat av anestesiläkemedlen vilket leder till minskad kontraktilitet, konstaterat efter en studie på människa (Quintin *et al.*, 1991), 2) vasokonstriktion i coronarkärlen leder till en hypoxi som eventuellt kan påverka kontraktilitet, 3)  $\alpha_2$ -agonister verkar även inhibera frisättningen av katekolaminer från binjuren och sänker deras koncentrationer i plasma, vilket skulle minska kontraktiliteten (Bloor *et al.*, 1992). Men det är omdiskuterat. Benson *et al.*, (2000) hävdar att MED reducerar koncentrationerna av katekolaminer både direkt via påverkan på binjuren, och indirekt via sympatolytisk effekt medan Ligier *et al.*, (1994) inte ser någon anmärkningsvärd effekt av bara DEX. Ligier *et al.*, (1994) diskuterar att  $\alpha_2$ -agonister kanske kan inhibera en ökad utsöndring av katekolaminer, men inte påverka den basala nivån. Med tanke på sänkt CO minskar även vävnadsperfusionen i perifera vävnader och organ. Dock har forskning visat att det levereras tillräckligt med syre då organen upprätthåller sin aeroba metabolism. Patienter som behandlats med  $\alpha_2$ -agonister kan verka cyanotiska men detta tros bero på den minskade genomströmningen i perifera organ och inte på bristande lungkapacitet eller hemoglobinreducering (Flaherty, 2013b).



Figur 3. Schematisk bild som överskådligt beskriver de centrala effekterna av  $\alpha_2$ -agonisters påverkan på hemodynamiken, även kallad Fas II.



Intressant nog påverkar  $\alpha_2$ -agonister också njurens funktioner genom att suppressera reninfrisättningen och på så vis inhibera RAAS-systemet. En studie har visat att clonidin ( $\alpha_2$ -agonist) hämmar reninfrisättningen med bättre effekt än methoxamin ( $\alpha_1$ -agonist) och att  $\alpha_2$ -antagonister motverkade inhiberingen av reninfrisättningen av clonidin (Pettinger *et al.*, 1976). Författarna tror att det beror på att clonidin har högre specificitet än methoxamin för de  $\alpha$ -adrenerga receptorerna i njurens kärl eller juxtaglomulära celler. Studien är dock gjort på råttor med läkemedlet clonidin, en mindre selektiv  $\alpha_2$ -agonist (ratio 220:1 (Bloor *et al.*, 1992)). Pettinger *et al.*, (1987) visade också senare i en annan studie att  $\alpha_2$ -receptorerna är den  $\alpha$ -receptor som dominerar i njuren. Det har även visats att methoxamin stimulerar reninfrisättning men Ayers *et al.*, (1981) tror att det beror på den uttalade vasokonstriktion som uppstår på grund av  $\alpha_1$ -receptor stimulering. Det strykta blodflödet till njuren sänker glomeruli filtration rate (GFR) och därigenom stimulerar reninfrisättning (Ayers *et al.*, 1981). Alfa<sub>2</sub>-agonisternas involvering i ADH-inducerad diures är kontroversiellt. Allmänt vedertaget är att läkemedlet minskar frisättningen av ADH vilket leder till en ökad urinproduktion (Flaherty, 2013b; Lemke, 2004). I motsats har Brooks *et al.*, (1991) visat att det föreligger en artskillnad i lokalisering av extrasynaptiska  $\alpha_2$ -receptorer och att en selektiv  $\alpha_2$ -agonist kan resultera i en ökad diures hos råtta, men inte hos hund. Den ökade diuresen hos råtta var orsakad av agonistens förmåga att inhibera effekten av cirkulerande ADH hos råtta, vilket alltså inte inträffade hos hund. (Brooks *et al.*, 1991).

Alfa<sub>2</sub>-agonister påverkar även magtarmkanalens motilitet negativt och blockerar insulinfrisättning från pankreas  $\beta$ -celler vilket kan leda till hyperglycemi. Alfa<sub>2A</sub>-receptorer har också identifierats på trombocytmembran hos hund i mycket högre utsträckning än hos katt. Enbart katekolaminer kan inte starta en aggregation, men kan öka trombocyternas benägenhet att aggregera vid stimulering av en annan trombocyttagonist t.ex. ADP, kollagen, trombin, tromboxan med flera (Hikasa *et al.*, 2013).

## Överväganden vid klinisk användning

### **Doser och åtgärder vid komplikationer**

De sederande effekterna av medetomidin är dosberoende medan de kardiovaskulära effekterna verkar vara mindre utmärkande vid doser på 1-2  $\mu\text{g/kg kv}$ , stagnerar efter 5  $\mu\text{g/kg kv}$  och högre doser får enbart en längre duration (Pypendop & Verstegen, 1998). De analgetiska effekterna av MED är dosberoende hos katt men ett dosberoende samband är ännu inte är bevisat på hund (Ansah *et al.*, 1998). Dexmedetomidin verkar ha en dosberoende analgesi och duration gällande anestesi, till skillnad från djup som inte påverkas mer efter att ha uppnått en takeffekt av de ökade doserna. Exakt dos där maximala effekter ses kräver vidare studier. Det finns inga skillnader angående de kardiovaskulära effekterna orsakade av DEX jämfört med MED (Kuusela *et al.*, 2000).

Det är svårt att jämföra rekommenderade doser av läkemedlet då dosen ofta bestäms av den sederingsgrad som vill uppnås. Lättare sedering fås av MED vid så låga doser som 1  $\mu\text{g/kg kv}$ , medan en djupare sedering kräver 20  $\mu\text{g/kg kv}$  (Pypendop & Verstegen, 1998). I Sverige och i stora delar av världen förespråkas att dosera efter kroppsytan i stället för kroppsvikt för att uppnå jämförbara sederingsdjup med tanke på skillnaden i metabolism hos små och stora

hundar. Exempelvis rekommenderas MED att doseras  $80\mu\text{g/kg}$  kv intramuskulärt till en hund som väger 2kg samtidigt som en dos på  $29\mu\text{g/kg}$  kv rekommenderas till en hund som väger 40kg för att uppnå en måttlig till djup sedering (Läkemedelsindustriföreningen, 2016)

Med tanke på  $\alpha_2$ -agonistens påverkan på hemodynamiken måste försiktighet vidtas vid användning av läkemedlen. Derek Flaherty (2013a) skriver i sin artikel att det inte finns någon utredd gräns vid vilken åtgärder bör vidtas, men själv rekommenderar han efter egen känsla och erfarenhet att vid en hjärtfrekvens på 35 slag/minut hos hund bör åtgärder vidtas. Han nämner också att vid samtidiga arytmier, AV-block eller för stor påverkan på blodtrycket ska motverkande insatser göras i ett tidigare skede. Flaherty nämner i samma studie att det är kontroversiellt hur man ska behandla bradykardin och att det säkert är olika rutiner runt om i världen. Viktigt att komma ihåg är att i de fall där enbart bradykardin behandlas med antikolinergika och vasokonstriktion ligger kvar kommer en höjd hjärtfrekvens enbart förvärra hypertensionen. När hjärtat får slå mot ett högre motstånd ökar syrebehovet och arytmier kan fås till följd av otillräcklig syretillförsel. Det diskuteras om en låg dos av ketamin kan ha en möjlig reverserande effekt då det har stimulerande effekter på det sympatiska nervsystemet. Enligt Flaherty verkar det dock inte helt tillförlitligt att använda ketamin på djur som är sederade med  $\alpha_2$ -agonister, till skillnad mot de som enbart är premedicerade, då apné är en stor risk. Bäst resultat fås av att använda en  $\alpha_2$ -antagonist, men att tänka på är att endast få upp djuret till en acceptabel låg hjärtfrekvens t.ex 40slag/min hos hund, för att inte tappa effekt som sedering och analgesi (Flaherty, 2013a).

### **Synergistisk användning och kontraindikationer**

Samtidig användning med  $\alpha_2$ -agonister och opioider ger en additiv effekt vilket gör det fördelaktigt att kombinera dessa läkemedel (Flaherty, 2013a). DEX sänker även dosen opioid vid co-administrering hos människa (Bajwa *et al.*, 2012). Cardoso *et al.*, (2014) har undersökt både hjärt- och andningsfrekvens på hundar som behandlats med enbart DEX och med ett senare tillägg av endera morfin, metadon eller tramadol, utan att sett en signifikant skillnad på tidigare nämnda parametrar när opioiden lades till. Studier som undersökt påverkan på hjärt- och andningsfrekvens gällande  $\alpha_2$ -agonister ihop med butorfanol eller buprenorfin har inte haft en kontrollgrupp att jämföra med och därför kan inte korrekta slutsatser om additiv verkan på parametrarna statistiskt säkerställas.

Användning av  $\alpha_2$ -agonister kräver god medvetenhet om läkemedlets bieffekter och påverkan på andra organsystem. På grund av det initialt förhöjda blodtrycket bör inte läkemedlet administreras till kardiovaskulärt påverkade djur eller patienter med ökat intrakraniellt- eller intraokulärt tryck. I och med sänkt motilitet i tarm bör läkemedlen inte heller användas vid esophageal- eller gastrointestinal obstruktion för att förvärra situationen. När det kommer till unga individer som inte har fullt utvecklade organsystem, eller äldre patienter med sviktande organfunktion och försämrad kardiovaskulär kapacitet bör också läkemedlet undvikas. MED och DEX metaboliseras i levern och metaboliterna utsöndras via njuren, vilket kräver en god lever- och njurstatus på patienten. Medetomidins andra beståndsdel levomedetomidin, utsöndras via levern och kräver inte bara god leverfunktion, utan kommer även att påverka andra läkemedel som bryts ner i levern, t.ex. ketamin, som kan få en oönskad förlängd

duration (Flaherty, 2013a). De studier som är gjorda har enbart inkluderat friska djur och därför är det osäkert hur väl djur med organpåverkan tolererar reducerad vävnadsperfusion, utan att det leder till organsvikt (Flaherty, 2013b).

### **Perifer antagonist**

För att bibehålla de önskade centrala effekterna men undvika de perifera oönskade bieffekterna håller ett forskarteam i Finland på att utvärdera en perifer  $\alpha_2$ -antagonist, MK-467, på hund. MK-467 är en selektiv  $\alpha_2$ -antagonist som stannar perifert då den troligtvis inte är tillräckligt lipofil för att korsa blodhjärnbarriären (Clineschmidt *et al.*, 1988). Vid samtidig administrering med  $\alpha_2$ -agonister ska antagonisten blockera de perifera receptorerna och undvika de skadliga effekter som uppstår vid användning av läkemedlet. Forskarteamet har visat att MK-467 reducerar vasokonstriktionen och därmed minskar påverkan på blodtrycket som inducerats av DEX. Dock verkar antagonisten även minska plasmakoncentrationerna av DEX vilket anses bero på en högre hjärtfrekvens och en bättre vävnadsperfusion vilket ger en större distributionsvolym och en snabbare metabolism av läkemedlet (Honkavaara *et al.*, 2012). I en tidigare studie gjord av Honkavaara *et al.*, (2011) visade forskarna även att ökade doser av MK-467 gav en dosberoende påverkan på de hemodynamiska effekterna upp till en viss gräns där effekterna avstannade. Därför kom de fram till ett gynnsamt dossamband på 50:1 (MK-467:dexmedetomidin) som kan rekommenderas och att en co-administration framför en premedicinering med antagonisten gav bäst resultat.

## **DISKUSSION**

Efter en genomgång av litteraturen verkar den allmänt accepterade orsaken till den initiala blodtryckshöjningen efter administration av  $\alpha_2$ -agonister bero på stimulering av extrasynaptiska  $\alpha_{2B}$ -receptorer som då orsakar en kontraktil process på glatta muskelceller i en del små artärer, arterioler men framför allt i vener hos hund (Guimaraes & Moura, 2001). Den efterföljande hypotensionen beror dels på en reflektorisk respons från baroreceptorer i aortabågen som ökar stimuleringen på det parasympatiska nervsystemet för att sänka hjärtfrekvensen. Dels beror den på en inhibering av presynaptiska  $\alpha_{2A}$ -receptorer i CNS som trycker ner stimuleringen på det sympatiska nervsystemet (Flaherty, 2013b) och eventuellt ihop med sänkta plasmakoncentrationer av katekolaminer vilket var för sig sänker hjärtfrekvensen (Bloor *et al.*, 1992). Fler utredande studier krävs för att exakt klargöra vad som stämmer gällande katekolamin-nivåer i plasma hos hund efter DEX administrering. Det finns en teori om förlorad receptorspecificitet vid snabba intravenösa doser av DEX och att agonisten då skulle slå över på  $\alpha_1$ -receptorer som normalt medierar vasokonstriktion. Sedan skulle då blodtrycket normaliseras igen när koncentrationerna av DEX sjunker allt eftersom läkemedlet metaboliseras (Dyck *et al.*, 1993). Denna studie är dock utförd på människa och inte i någon studie genomförd på hund har detta resonemang diskuterats. Teorin om överslag på  $\alpha_1$ -receptorerna blir svårare att tro på när det tidigare bevisats att enbart selektiva  $\alpha_2$ -agonister också ger en minskning av den vaskulära kapaciteten vilket stärktes vid samtidig administrering av en  $\alpha_1$ -antagonist (prazosin) (Supple *et al.*, 1988).

Förslaget gällande minskningen av reninfrisättning orsakat av  $\alpha_2$ -agonister är baserat på studier i råttor och med läkemedlet clonidin. Intressant vore en studie gjord på hund med administrering av DEX för att se om reninfrisättningen påverkas och om en inhibering av RAAS-systemet kan bidra till att hypotensionen förvärras ytterligare. Diskussionen angående ADH-inducerad diures kräver fler studier för att korrekt kunna fastslå ett samband med hypotensionen. Huruvida  $\alpha_2$ -agonisten även påverkar själva frisättningen av ADH från CNS hos hund eller om läkemedlet bara inhiberar dess effekter behöver redas ut. Även om förändringar i plasmakoncentrationer av ADH och dess effekter över huvud taget har någon betydelse för blodtrycket under  $\alpha_2$ -agonist-administrering kräver fler studier för att utreda korrelationen ordentligt.

Derek Flaherty (2013a) rekommenderar att åtgärder ska vidtas när patienten är så lågt i hjärtfrekvens som 35 slag/minut men om andra symptom som arytmier, AV-block eller andra cirkulationsrubbningar uppstår bör ansvarig veterinär agera tidigare. Bäst resultat fås genom att använda en  $\alpha_2$ -antagonist för att höja hjärtfrekvensen till acceptabla nivåer (Flaherty, 2013a). Påverkan på hemodynamiken tycks dosberoende gällande både DEX och MED där det inte setts några skillnader mellan de olika läkemedlen. MED har en mindre negativ effekt vid 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kv men stagnerar efter 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kv med enbart en längre duration av effekterna, vilket gör att det inte rekommenderas doser under 10-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  kv då effekter på blodtrycket inte ökar och för att samtidigt erhålla en god analgesi (Murrell & Hellebrekers, 2005; Pypendop & Verstegen, 1998).

Det verkar inte vara helt utrett hur muskelrelaxationen som medföljer administrering av  $\alpha_2$ -agonister uppstår. Troligtvis beror även den på inhiberingen av frisättning av transmittorsubstanser av presynaptiska  $\alpha_{2A}$ - och  $\alpha_{2C}$ -receptorer i locus coeruleus (Lemke & Creighton, 2010). Aktiviteten i locus coeruleus minskar på grund av den sympatolytiska effekt som  $\alpha_2$ -agonister besitter (Wu *et al.*, 1999). Ahmad *et al.*, (2013) har visat att enbart administrering av dexmedetomidin ger en medelgod muskelrelaxation som dock blir bättre tillsammans med midazolam.

Många av de grundläggande studierna om receptorer, deras disposition i kroppen och verkningsmekanismer är gjorda på laborationsmöss och -råttor. Antaganden om extrapolering till hund är i vissa fall korrekta, men i andra fall bör mer specifika studier på hund utföras för att säkerställa effekter i specifikt djurslag. Vidare bör mer forskning göras på de olika subtyperna av receptorer. Vilka subtyper kan stimulera en  $G_S$ -receptor och finns det lokalisatoriska krav? Kan en selektiv  $\alpha_{2A}$ -agonist tas fram för att undvika den initiala hypertensionen?

Det råder fortfarande oklarheter gällande befintliga fördelar angående användningen av DEX framför MED. I och med att MED innehåller lika delar LEVO och DEX diskuteras vad det kan finnas för fördelar eller nackdelar med en farmakologiskt inaktiv substans som LEVO. LEVO har i sig själv ingen relevant farmakologisk aktivitet, men vid höga doser har en minskad bradykardi setts med en samtidig försämring av de sederande och analgetiska effekterna som vanligtvis ses vid administrering av DEX (Kuusela *et al.*, 2001). Samtidigt har

interaktioner mellan LEVO och DEX visat sig vara både ogynnsamma och fördelaktiga i olika situationer. Med LEVO närvarande begränsas metabolismen av DEX i levern, vilket höjer plasmakoncentrationerna och på så sätt skulle kunna förlänga durationen av DEX-inducerade effekter vilket är negativt med tanke på blodtrycksförändringarna, men kanske positivt gällande sedering (Raszplewicz *et al.*, 2013). I tillägg kan nämnas att DEX förlänger sin egen duration genom att påverka sin nedbrytning då minskad blodgenomströmning till levern sänker metabolismen och höjer koncentrationer i blodet (Honkavaara *et al.*, 2012). Det faktum att LEVO inte har några farmakologiska effekter trots att det är en  $\alpha_2$ -agonist, utan istället blockerar  $\alpha_2$ -receptorerna och fungerar som en antagonist och därför minskar effekten av DEX, får inte heller försummas (Flaherty, 2013b). Andra studier har dock visat att det inte föreligger några skillnader i effekt på det kardiovaskulära systemet eller på sedering för DEX och MED. Inte heller sågs skillnader i andningsfrekvens mellan de olika läkemedlen och de förändringar som observerades var ej kliniskt relevanta då de låg inom normalintervallet. Skillnader i duration av analgesi var det enda som var till fördel för DEX men det diskuterades dock om mätmetoderna inte var helt tillfredsställande, validerade och godkända på hund. Författarna föreslår en högre potens av DEX framför korresponderade dos MED i hund och där avsaknad av LEVO är en fördel då det ger mer förutsägbara effekter av DEX (Kuusela *et al.*, 2000). Att ha LEVO närvarande har visat sig ha vissa fördelar då MED gav en bättre sedering och analgesi än DEX vid administration intramuskulärt. Intravenös administrering visade inte på några skillnader läkemedlen emellan. Författarna hänvisar till att mer utredande studier kring farmakokinetik för de olika substanserna krävs (Granholt *et al.*, 2007). En teori är att absorptionen från muskler, vilken är beroende av bra blodgenomströmning, skulle begränsas av att en skillnad i vasokonstriktion skulle förekomma mellan läkemedlen (Raszplewicz *et al.*, 2013). Teoretiskt kan spekuleras om det kan bero på att LEVO mestadels fungerar som en antagonist och att ren DEX får större konsekvenser för vasokonstriktionen ute i vävnaden. Den forskning som tyder på att MED orsakar en större sänkning i plasmakoncentrationer av katekolaminer bör tala till dess fördel då det ger ett minskat stresspåslag hos patienten. Med tanke på bradykardin är minskade koncentrationer av katekolaminer däremot inte fördelaktigt för hjärtats kontraktilitet (Bloor *et al.*, 1992). Studier gällande skillnader mellan MED och DEX och samtidig användning av opioider på hund hade varit intressanta att diskutera, men sådana studier har inte gått att finna.

Sammanfattningsvis har denna litteraturstudie bekräftat att orsaken till det initiala förhöjda blodtrycket vid användning av  $\alpha_2$ -agonister är aktivering av perifera  $\alpha_{2B}$ -receptorer som orsakar en kontraktil process i glatt muskulatur och ger en vasokonstriktion i små artärer, arterioler och vener hos hund. Den efterföljande hypotensionen beror dels på en reflektorisk respons från baroreceptorer vilket ökar parasympatikus och dels på inhibering av  $\alpha_{2A}$ -receptorer i CNS vilket sänker sympatikus och sammantaget sänks hjärtfrekvensen och blodtrycket. Effektivast är att reversera effekter med en antagonist till acceptabla nivåer. Viktiga aspekter att minnas är att endast använda läkemedlen på friska patienter och vara försiktig gällande unga och äldre individer. Det är intressant att ta med sig att påverkan på hemodynamiken är dosberoende med mindre effekter vid 1-2  $\mu\text{g/kg}$  kv MED, men som avstannar efter 5  $\mu\text{g/kg}$  kv och om en god analgesi önskas bör inte dosen understiga 10-20  $\mu\text{g/kg}$  kv. Vad som gäller angående dexmedetomidins påverkan på plasmakoncentrationer

av katekolaminer, renin och ADH-effekter kräver vidare studier för att säkerställa korrelation med förändringar i det kardiovaskulära systemet.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Ansah, Raekallio & Vainio (1998). Comparison of three doses of dexmedetomidine with medetomidine in cats following intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 21(5), 380-387.
- Ayers, C.R., Katholi, R.E., Carey, R.M., Yancey, M.R. & Morton, C.L. (1981). Acute and chronic intrarenal alpha- and beta- adrenergic receptor stimulation of renin release in the conscious dog. *Hypertension* 3(5), 615.
- Bajwa, S.J., Kaur, J., Singh, A., Parmar, S., Singh, G., Kulshrestha, A., Gupta, S., Sharma, V. & Panda, A. (2012). Attenuation of pressor response and dose sparing of opioids and anaesthetics with pre-operative dexmedetomidine. *Indian Journal of Anaesthesia* 56(2), 123-128.
- Berthelsen, S. & Pettinger, W.A. (1977). A functional basis for classification of  $\alpha$ -adrenergic receptors. *Life Sciences* 21(5), 595-606.
- Bloor, B.C., Frankland, M., Alper, G., Raybould, D., Weitz, J. & Shurtliff, M. (1992). Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 263(2), 690.
- Brooks, D.P., Edwards, R.M., Depalma, P.D., Fredrickson, T.A., Hieble, J.P. & Gellai, M. (1991). The water diuretic effect of the alpha- 2 adrenoceptor agonist, AGN 190851, is species- dependent. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 259(3), 1277-1282.
- Bylund, D. (1992). SUBTYPES OF ALPHA-1-ADRENERGIC AND ALPHA-2-ADRENERGIC RECEPTORS. *Faseb Journal* 6(3), 832-839.
- Clineschmidt, B.V., Pettibone, D.J., Lotti, V.J., Hucker, H.B., Sweeney, B.M., Reiss, D.R., Lis, E.V., Huff, J.R. & Vacca, J. (1988). A peripherally acting alpha- 2 adrenoceptor antagonist: L- 659,066. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 245(1), 32-40.
- Day, T.K. & Muir, W.W., III (1993). alpha 2- Adrenergic receptor agonist effects on supraventricular and ventricular automaticity in dogs with complete atrioventricular block. *American journal of veterinary research* 54(1), 136-141.
- De Mey, J. & Vanhoutte, P. (1981). Uneven distribution of postjunctional alpha1- and alpha2- like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle 48(6), 875-883.
- Dyck, J.B., Maze, M., Haack, C., Vuorilehto, L. & Shafer, S.L. (1993). The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 78(5), 813.
- Eason, M.G. & Liggett, S.B. (1995). Identification of a Gs coupling domain in the amino terminus of the third intracellular loop of the alpha 2A- adrenergic receptor. Evidence for distinct structural determinants that confer Gs versus Gi coupling. *The Journal of biological chemistry* 270(42), 24753.
- Flaherty, D. (2013a). Alpha( 2)- adrenoceptor agonists in small animal practice 2. Optimising clinical use. *In Practice* 35(10), 565-573.
- Flaherty, D. (2013b). Alpha- adrenoceptor agonists in small animal practice 1. Why they do what they do. *In Practice* 35(9), 524.
- Granholm, M., McKusick, B.C., Westerholm, F.C. & Aspegrén, J.C. (2007). Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Veterinary Record* 160(26), 891.
- Guimaraes, S. & Moura, D. (2001). Vascular Adrenoceptors: An Update. In: Guimaraes, S. (Ed.). pp. 319-356.

- Hikasa, Y., Masuda, K., Asakura, Y., Yamashita, Y., Sato, C., Kamio, M., Miura, A., Taniguchi, T. & Minamizuru, N. (2013). Identification and characterization of platelet  $\alpha$ 2-adrenoceptors and imidazoline receptors in rats, rabbits, cats, dogs, cattle, and horses. *European Journal of Pharmacology* 720(1-3), 363-375.
- Honkavaara, J., Restitutti, F., Raekallio, M., Salla, K., Kuusela, E., Vainio, O., Ranta-Panula, V., Rinne, V. & Scheinin, M. (2012). Influence of MK-467, a peripherally acting  $\alpha$  2 -adrenoceptor antagonist on the disposition of intravenous dexmedetomidine in dogs. *Drug Metabolism and Disposition* 40(3), 445-449.
- Hunter, J.C., Fontana, D.J., Hedley, L.R., Jasper, J.R., Lewis, R., Link, R.E., Secchi, R., Sutton, J. & Eglen, R.M. (1997). Assessment of the role of  $\alpha$  2 - adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *British Journal of Pharmacology* 122(7), 1339-1344.
- Iida, H., Ohata, H., Iida, M., Watanabe, Y. & Dohi, S. (1999). Direct effects of alpha(1)- and alpha(2)- adrenergic agonists on spinal and cerebral pial vessels in dogs. *Anesthesiology* 91(2), 479-485.
- Kable, J.W., Murrin, L.C. & Bylund, D.B. (2000). In vivo gene modification elucidates subtype- specific functions of  $\alpha$  2 - adrenergic receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 293(1), 1-7.
- Knaus, A.E., Muthig, V., Schickinger, S., Moura, E., Beetz, N., Gilsbach, R. & Hein, L. (2007). Alpha2- adrenoceptor subtypes-- unexpected functions for receptors and ligands derived from gene- targeted mouse models. *Neurochemistry international* 51(5), 277.
- Kuusela, Raekallio, Anttila, Falck, Mölsä & Vainio (2000). Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 23(1), 15-20.
- Kuusela, E., Vainio, O., Kaistinen, A., Kobylin, S., Raekallio, M., Kuusela, M., Vainio, M., Kaistinen, M. & Kobylin, M. (2001). Sedative, analgesic, and cardiovascular effects of levomedetomidine alone and in combination with dexmedetomidine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 62(4), 616-621.
- Lang, I.M. & Sarna, S.K. (1992). The role of adrenergic receptors in the initiation of vomiting and its gastrointestinal motor correlates. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 263(1), 395.
- Langer, S.Z. (1974). Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochemical Pharmacology* 23(13), 1793-1800.
- Lanier, S.M., Downing, S., Duzic, E. & Homey, C.J. (1991). Isolation of rat genomic clones encoding subtypes of the  $\alpha$  2 - adrenergic receptor: Identification of a unique receptor subtype. *Journal of Biological Chemistry* 266(16), 10470-10478.
- Lemke, K. & Creighton, C.M. (2010). Analgesia for Anesthetized Patients. In: *Top. Companion Anim. Med.* pp. 70-82.
- Lemke, K.A. (2004). Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. *Can Vet J* 45(6), 475-80.
- Läkemedelsindustriföreningen (Ed.) (2016). *FASS vet.* Stockholm: Stockholm : Läkemedelsindustriföreningen LIF. (FASS vet. : förteckning över läkemedel för veterinärmedicinskt bruk.
- Murrell, J.C. & Hellebrekers, L.J. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. In. Oxford, UK. pp. 117-127.
- Pettinger, W.A., Keeton, T.K., Campbell, W.B. & Harper, D.C. (1976). Evidence for a renal alpha- adrenergic receptor inhibiting renin release. *Circulation research* 38(5), 338.



- Pypendop, B.H. & Verstegen, J.P. (1998). Hemodynamic Effects of Medetomidine in the Dog: A Dose Titration Study. *Veterinary Surgery* 27(6), 612-622.
- Quintin, L., Viale, J.P., Annat, G., Hoen, J.P., Butin, E., Cottet-Emard, J.M., Levron, J.C., Bussery, D. & Motin, J. (1991). Oxygen uptake after major abdominal surgery: effect of clonidine. *Anesthesiology* 74(2), 236.
- Raszplewicz, J., Macfarlane, P. & West, E. (2013). Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular premedication with butorphanol and either dexmedetomidine or medetomidine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*.
- Sallinen, J., Link, R., Haapalinna, A., Viitamaa, T., Kulatunga, M., Sjoeholm, B., Macdonald, E., Peltto-Huikko, M., Leino, T., Barsh, G., Kobilka, B. & Scheinin, M. (1997). Genetic alteration of alpha sub( 2C)- adrenoceptor expression in mice: Influence on locomotor, hypothermic, and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonspecific alpha sub( 2)- adrenoceptor agonist. *Molecular Pharmacology* 51(1), 36-46.
- Sawamura, S., Kingery, W.S., Davies, M.F., Agashe, G.S., Clark, J.D., Kobilka, B.K., Hashimoto, T. & Maze, M. (2000). Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of alpha2B adrenoceptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20(24), 9242.
- Scheinin, M., Sallinen, J. & Haapalinna, A. (2001). Evaluation of the  $\alpha$  2C-adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target: Studies in transgenic mouse models. In. pp. 2277-2285.
- Schwartz, Jones, Hedden & Clark (1999). Molecular and pharmacological characterization of the canine brainstem alpha - 2A adrenergic receptor. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 22(6), 380-386.
- Supple, E.W., Graham, R.M. & Powell, W.J. (1988). Direct effects of alpha 2- adrenergic receptor stimulation on intravascular systemic capacity in the dog. *Hypertension* 11(4), 352.
- Virtanen, R., Savola, J.-M., Saano, V. & Nyman, L. (1988). Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an  $\alpha$  2-adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology* 150(1), 9-14.
- Wu, M.F., Siegel, S.A., Gulyani, E., Yau, E., Phan, B., Siegel, J.M. & Mignot, J.M. (1999). Locus coeruleus neurons: Cessation of activity during cataplexy. *Neuroscience* 91(4), 1389-1399.